

# Relación entre hierro y Síndrome de Piernas Inquietas

## Revisión bibliográfica

*Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud*

Autora: Marisa Gabriela Unrein Dechant

Directora: María Lecha Benet

Marzo a julio de 2019



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

**Licencias alternativas (elegir alguna de las siguientes, sustituir la de la página anterior, y eliminar después esta página)**



Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>



Reconocimiento-No comercial-Compartir

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/deed.es>



Reconocimiento-No comercial

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/es/deed.es>



Reconocimiento-SinObraDerivada

<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/es/deed.es>



Reconocimiento-CompartirIgual

<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/es/deed.es>



Reconocimiento

<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/es/deed.es>

**©**opyright Reservados todos los derechos. Está prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

## Índice

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>4</b>
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Metodología.....</b>	<b>11</b>
<b>4. Resultados.....</b>	<b>12</b>
<b>5. Discusión.....</b>	<b>22</b>
<b>6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....</b>	<b>25</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>27</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>27</b>

## Resumen

El Síndrome de Piernas Inquietas es un trastorno sensitivo y motor, altamente prevalente, caracterizado por la urgencia de mover las piernas por sensaciones displacenteras durante el reposo con alto impacto en la calidad de vida de quienes lo padecen.

Aunque su fisiopatología exacta no es del todo conocida, se sabe que existe un déficit de hierro en el cerebro y alteración de la función de la dopamina.

Si bien el tratamiento con agonistas dopaminérgicos fue anteriormente la terapia de primera línea, el uso prolongado puede dar lugar a un empeoramiento grave de los síntomas conocido como fenómeno de aumento.

Los estudios sobre la deficiencia de hierro han proporcionado información valiosa sobre la fisiopatología que se espera se traduzca en nuevos y más efectivos tratamientos.

Con esta revisión de la bibliografía se pretende entender por qué la terapia con hierro se ha convertido en el foco de múltiples estudios para tratar el síndrome de síndrome de piernas inquietas.

## *Palabras clave*

Síndrome piernas inquietas, hierro, dopamina, cerebro

## Abstract

The Restless Legs Syndrome is a sensory and motor disorder, highly prevalent, characterized by the urge to move the legs for unpleasant sensations during rest with high impact on the quality of life of those who suffer it.

Although the exact pathophysiology is not completely known, it is known that there is a brain iron deficiency and impaired dopamine function.

While treatment with dopamine agonists was previously the first-line therapy, the prolonged use may lead to a serious worsening of symptoms known as augmentation phenomenon.

Studies on brain iron deficiency have provided valuable information about the pathophysiology that is expected to result in new and more effective treatments.

This review of the literature aims to understand why iron therapy has become the focus of multiple studies to treat restless legs syndrome syndrome.

### **Key words**

Restless legs syndrome, iron, dopamine, brain.

### **Abreviaturas**

**SPI:** Síndrome de piernas inquietas

**EWE:** Enfermedad de Willis- Ekbom

**PLMS:** movimientos periódicos del sueño

**TDHA:** trastorno por déficit de atención con hiperactividad

**IRSSG:** International Ressler's Syndrome Study Group/ Grupo de trabajo internacional del síndrome de piernas inquietas

**RM:** resonancia magnética

**SPECT:** single photon emission computed tomography/ tomografía computarizada de emisión monofotónica

**HIF:** factor inducible por hipoxia

**IRSL:** International Ressler's Syndrome Scale/ Escala internacional de síndrome de piernas inquietas

**LCR:** líquido cefalorraquídeo

## **1. Introducción**

El Síndrome de Piernas Inquietas, también conocido como Enfermedad de Willis- Ekbom (SPI/ EWE), es un trastorno sensitivo y motor con gran variabilidad clínica, asociado a la urgencia de mover las piernas por

sensaciones de disconfort durante el reposo. Raramente pueden aparecer, también, síntomas en brazos y tronco. (1)

Dado que los síntomas aparecen durante el reposo y generalmente por la tarde- noche, este síndrome provoca alteraciones del sueño, ya sea insomnio o sueño fragmentado y no reparador. Las consecuencias de este trastorno del sueño pueden ser somnolencia diurna, falta de concentración, trastornos de ansiedad y/o depresión, dificultades para el trabajo y en las relaciones personales y profesionales pudiendo afectar significativamente la calidad de vida de las personas que lo padecen (1).

La enfermedad fue descrita por primera vez por el médico inglés Sir Thomas Willis en 1672, donde enfatizó que las personas con SPI experimentan trastornos del sueño y movimientos de las extremidades. El término "inquietud en las piernas" también se ha utilizado desde principios del siglo XIX.

Wittmaack, un neurólogo alemán lo calificó de "ansietas tibiaram", que también fue utilizado por Beard, Bing y Oppenheim en sus escritos. Consideraron esto como una forma de histeria o un signo de neurosis. Casi tres siglos después de su descripción inicial por parte de Willis, un neurólogo sueco, Karl-Axel Ekbom acuñó el término "Piernas inquietas" y proporcionó un informe completo de esta afección en su tesis doctoral: Piernas inquietas, estudio clínico de una enfermedad hasta ahora pasada por alto (2). Ekbom basó su tesis en 34 observaciones personales y favoreció la causa vascular e incluso recomendó los vasodilatadores como terapia principal. Observó que la enfermedad tiene tendencia a afectar a las mujeres y describió la tendencia familiar observada en algunos casos. El trabajo de Ekbom fue ignorado en gran medida hasta que fue redescubierto por Arthur S. Walters y Wayne A. Hening en la década de 1980. Los movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS) fueron reconocidos por primera vez por Symonds en 1953 y se registraron en un polisomnograma por Lugaresi et al en 1965. La documentación polisomnográfica de PLMS fue un paso crucial para respaldar la naturaleza orgánica del SPI. Los primeros criterios diagnósticos de SPI se establecieron en 1995 y se revisaron en 2003. En 2013, la fundación Síndrome de Piernas Inquietas cambió su nombre a "Fundación de Enfermedad de Willis-Ekbom" y fomentó el uso del nombre de enfermedad de Willis-Ekbom. (2)

Lejos de ser un desorden raro, el SPI es considerado una condición común con una prevalencia que varía en diferentes regiones. Más de 50 estudios de prevalencia basados en la población muestran que el SPI afecta aproximadamente a un 5- 10 % de la población adulta de Europa y de Norte América con un 2-3 % de población con síntomas de moderados a severos y que se presentan dos o más días en la semana generando un impacto en la calidad de vida de los pacientes (3).

Pareciera que existen diferencias raciales ya que los estudios realizados en países asiáticos dan cifras de prevalencia menores, entre el 2- 4% de la población general.

Si bien puede presentarse a cualquier edad, la prevalencia es mayor en edades avanzadas. En los niños su diagnóstico suele ser difícil, los síntomas pueden ser interpretados como dolores de crecimiento o incluirlos en otros diagnósticos como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDHA). La prevalencia en la infancia es del 2 al 4% con una media de edad de diagnóstico de 11,6 años. En este grupo etario son más frecuentes los antecedentes familiares y la asociación con PLMS (2, 3).

A cualquier edad, la prevalencia es mayor en mujeres que en hombres.

En individuos con ferropenia y en circunstancias que generan una menor disponibilidad del hierro, como durante el embarazo, en la insuficiencia renal crónica o la anemia por déficit de hierro, la posibilidad de sufrir SPI es mayor que en la población general, 30% mayor riesgo (5, 9, 14).

No existen test ni pruebas específicas para su diagnóstico si no que el mismo se define mediante criterios clínicos. En 1995 el International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) estableció los primeros criterios diagnósticos, que, tras la revisión realizada en 2003, son los que se utilizan actualmente (4).

<b>Criterios diagnósticos del síndrome de piernas inquietas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Necesidad imperiosa de mover las piernas con sensación de dolor o malestar</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Los síntomas aparecen y se agravan con la inactividad, sentado o</li></ul>

## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas

tumbado
<ul style="list-style-type: none"><li>• Los síntomas desaparecen o mejoran con el movimiento</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ritmo circadiano, de predominio al atardecer y anochecer</li></ul>

<b>Criterios de apoyo al diagnóstico del síndrome de piernas inquietas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Trastorno del sueño</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Movimientos involuntarios de las piernas durante la vigilia</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Exploración neurológica normal</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Historia familiar</li></ul>

Las pruebas de laboratorio se deben realizar para detectar la deficiencia de hierro y la disfunción renal y/o hepática (2). Los estudios de imagen de rutina en el SPI idiopático son normales y no están indicados.

Aproximadamente el 65% de los pacientes con SPI idiopático tienen antecedentes familiares y entre gemelos monocigóticos la concordancia es mayor al 80%, demostrando así la importancia de los factores genéticos en este cuadro.

Se ha identificado polimorfismo en cuatro genes (MEIS1, BTBD9, MAP2K5-LBXCOR1 y PTPRD) que suponen un aumento de sufrir este síndrome (5). Estos genes tienen en común modificar la actividad de otros genes, algunos de ellos relacionados con el metabolismo y transporte del hierro.

Aún hoy se desconoce con exactitud la causa del SPI, pero la fisiopatología propuesta es la presencia de la **disfunción en el transporte de hierro al sistema nervioso central** en individuos con **predisposición genética**, dando como resultado una **disfunción dopaminérgica** que sería la responsable de la **alteración de la función de las vías sensitivas medulares e hiperexcitabilidad motora medular** que se traducen en los síntomas propios del SPI.



## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas

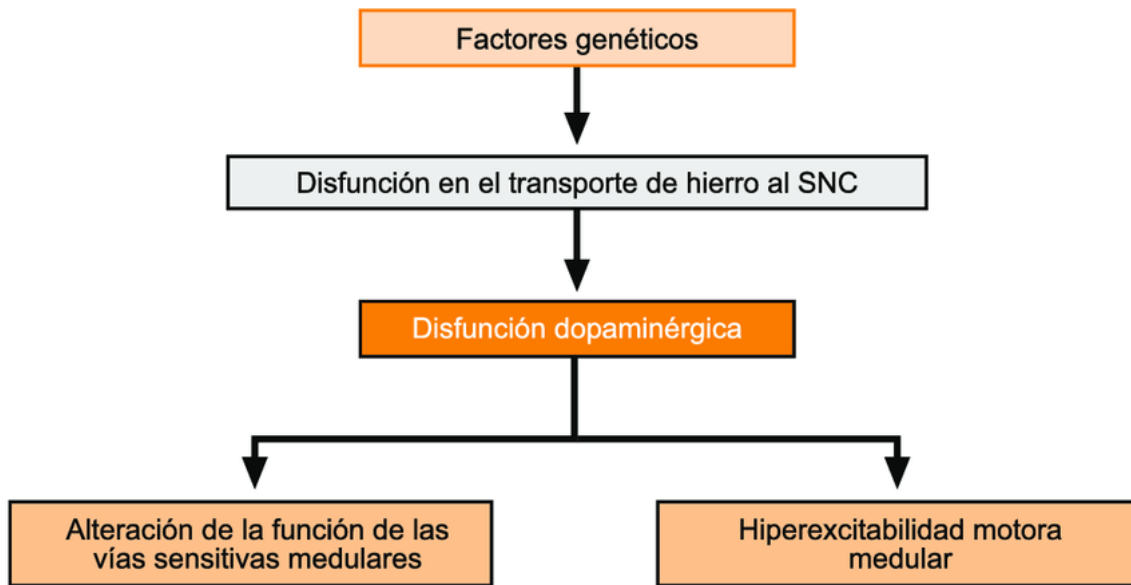


Figura 1. Fisiopatología del síndrome de piernas inquietas. Poza Aldea (2013)

La mayoría de los estudios de RM que utilizan secuencias sensibles al hierro sugieren un estado de contenido reducido de hierro cerebral en pacientes con SPI. Los estudios PET y SPECT apoyan constantemente la disfunción de las vías dopaminérgicas que involucran tanto las vías nigrostriatal como las mesolímbicas (2).

El hierro actúa como cofactor de la enzima limitante en la síntesis de dopamina, la *tirosina- hidroxilasa*, y está involucrado en la regulación de los niveles de dopamina en el cerebro. Se sabe que dicha enzima presenta menor actividad en las últimas horas del día y el déficit de hierro altera aún más su funcionamiento en las horas de oscuridad, lo que podría asociarse al ritmo circadiano propio del síndrome. (3, 5)

El aporte de hierro puede corregir o mejorar los síntomas. Sin embargo, no todos los pacientes con SPI presentan niveles bajos de hierro sérico, incluso en algunos, las cifras de ferritina están elevadas. Lo que demuestra que la aparición del SPI tiene que ver más con el nivel de hierro cerebral que con el hierro sérico. (2,6, 9)

No existe tratamiento curativo de SPI, el mismo estará destinado a disminuir los síntomas. Dada la diversidad clínica del síndrome, el tratamiento deberá ser correctamente individualizado y adecuado a cada paciente (3).

Los medicamentos dopaminérgicos se han utilizado como tratamiento de primera línea para el SPI durante muchos años y se consideran, al menos a corto plazo, efectivos y seguros. Sin embargo, el uso de estos medicamentos a largo plazo puede ocasionar un aumento general de la intensidad de los síntomas, comienzo por la tarde y que se expandan a otras partes del cuerpo que no se vieron afectadas anteriormente. Este fenómeno se lo conoce como “fenómeno de aumento”, el cual es la principal complicación del tratamiento dopaminérgico, con una prevalencia del casi 50%. Debido a esto, existe gran necesidad de alternativas de tratamiento (8).

Las pautas de tratamiento recientes recomiendan que el tratamiento se inicie con medicamentos no dopaminérgicos (8). Se utilizan anticonvulsivantes, benzodiazepinas, opiáceos y distintas preparaciones de hierro. Las guías actuales recomiendan que se debe medir la ferritina sérica del paciente y, si la concentración es  $<50-75$  mg/l, o si la saturación de transferrina es inferior al 20%, se recomienda la suplementación con hierro administrado por vía oral a menos que se tolere mal o esté contraindicada. También se puede considerar hierro endovenoso (17).

Es importante preguntar al paciente sobre cualquier cambio en el estilo de vida (falta de sueño, consumo de alcohol, movilidad reducida) o cambios en los factores médicos (uso de antagonistas de la dopamina, antihistamínicos o antidepresivos, discontinuación reciente de opioides, pérdida de sangre) que pueden contribuir a un inicio o un aumento en la gravedad de los síntomas de SPI. Cualquier factor extrínseco que exacerbe la expresión del SPI se debe ajustar lo más posible (17).

## 2. Objetivos

### Generales:

- Conocer la relación existente entre hierro y el SPI

Específicos:

- Identificar los casos en que el SPI puede beneficiarse con la suplementación con hierro.
- Identificar el tipo de suplemento y la mejor vía de acceso en los casos susceptibles a este tratamiento.

Pregunta investigable:

En pacientes con SPI idiopático, ¿la suplementación con hierro mejora los síntomas y signos relacionados, en comparación con otros tratamientos?

### 3. Metodología

Se realizó una revisión formal de la literatura para identificar los artículos publicados en los últimos 10 años que aparecen en las siguientes bases de datos:

- Pubmed: [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)
- Cochrane Library: [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)
- Science Direct: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

La búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH: **“iron” AND “restless legs syndrome”** y **“iron” OR “restless” OR “legs” OR “syndrome”** .

Esta estrategia de búsqueda identificó un total de 141 artículos entre los tres buscadores: 22 en Pubmed, 69 en Sciencedirect y 50 en Cochrane.

Se leen los resúmenes y se aplican los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos basados en la fisiopatología y/o tratamiento de SPI idiopático.
- Artículos publicados o revisados en los últimos 10 años.
- Artículos con texto completo.

- Estudios realizados en humanos.
- SPI en niños y adultos.

Se excluyen artículos según los siguientes criterios:

- Artículos anteriores a enero de 2009.
- Artículos sobre SPI desencadenado por fármacos: antidepresivos, antihistamínicos, antidopaminérgicos (como la metoclopramina o los neurolepticos).
- Artículos sobre SPI en enfermedades con dolor crónico: neuropatía diabética, artritis reumatoidea, alteraciones medulares, enfermedad de Parkinson, fibromialgia.
- Artículos donde el SPI sea secundario a embarazo o a enfermedad renal u otra enfermedad crónica.
- Artículos de SPI en donantes de sangre

Se descartan las repeticiones y de las actualizaciones se elige la última, consiguiéndose así 32 artículos que se someten a revisión.

La lectura se divide en dos etapas: en la primera se analizan los 11 artículos relacionados con aspectos generales del SPI y en una segunda etapa el resto de artículos pertenecientes a estudios centrados en el hierro como tratamiento.

## 4. Resultados

### 4.1 Fisiopatología propuesta para SPI:

Los estudios neuropatológicos y de imágenes en humanos con diagnóstico de SPI han demostrado una disminución de hierro en diferentes regiones del cerebro, incluida la sustancia nigra y el tálamo, independientemente del estado del hierro sérico. Estas mismas áreas también demuestran un estado de exceso de dopamina y reducción de los receptores D2 y los transportadores de dopamina (2, 5). La

evidencia clínica de que los pacientes con SPI mejoran con el tratamiento con fármacos dopaminérgicos y empeoran con fármacos antagonistas, apoya esta teoría (6, 11). El estudio del líquido cefalorraquídeo en el SPI arroja cambios en las proteínas de control de hierro consistentes con un contenido reducido del mismo: la proteína transportadora, **transferrina**, se halla elevada y la proteína de almacenaje celular, **ferritina**, se halla disminuída (5). También se ha visto que las neuronas en el SPI tienen una menor expresión de los **receptores de transferrina**, llegándose a la conclusión de que el SPI es un trastorno funcional en la adquisición de hierro por parte del cerebro, más que un trastorno estructural (5, 6). Se sabe que el hierro tiene un papel fundamental en la vía de la hipoxia celular. Interviene como cofactor en la vía del factor inducible por hipoxia (HIF). La deficiencia de hierro inhibe la hidroxilación del factor inducible por hipoxia 1-  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) por la enzima proli- hidroxilasa, que conduce a la estabilización de HIF-1 $\alpha$  y activación de la vía HIF. Estudios de autopsia en el SPI han demostrado cambios en la microvasculatura cerebral y un perfil de proteínas propios de la activación de la vía de hipoxia celular (5). Los pacientes con SPI demuestran alteraciones en el perfil de proteínas del LCR que es consistente con la deficiencia de hierro, la activación de la vía de la hipoxia y la desregulación de la dopamina (5).

#### 4.2 Regulación del hierro en relación con el SPI:

##### Conceptos generales sobre la homeostasis del hierro:

Si bien se requieren niveles adecuados de hierro en el cuerpo para soportar funciones esenciales en todas las células, la sobrecarga de este puede provocar toxicidad grave en las células y los órganos. Tal así, que la homeostasis del hierro está altamente regulada (10). La regulación del hierro se basa principalmente en el reciclaje del hierro corporal y en el control de la absorción del hierro consumido a través de la dieta. Aproximadamente el 10 % de lo consumido se absorbe a través del intestino. La gran mayoría de este hierro, 75% o más, se utiliza para la producción de glóbulos rojos, un 10-20% se destina a los depósitos de almacenamiento de hierro, principalmente en el hígado, los

macrófagos del sistema reticuloendotelial y el músculo. Solo un 5-15% del hierro recién absorbido está disponible para el transporte a órganos como los riñones, el corazón o el cerebro. El macrófago es la principal fuente de hierro para otros órganos, incluido el cerebro (5,10). El hierro transportado en la sangre se une a la **transferrina**, mientras que el hierro celular se almacena principalmente en una proteína globular, la **ferritina**. La **ferritina sérica** parece ser secretada principalmente por células monocíticas- macrófagos y puede funcionar para proporcionar hierro a diferentes órganos, como el cerebro, independientemente del sistema de transporte de hierro basado en la **transferrina** (10). La **ferritina sérica** es además un reactante de fase aguda que puede aumentar independientemente del estado de hierro en situaciones con cualquier nivel de inflamación, pudiendo permanecer hasta 5 semanas elevada. Este aumento también se observa en personas de mayor edad y cuando existe disminución de la tasa de filtrado glomerular.

El aumento de hierro en la sangre o en el hígado y de los factores inflamatorios, estimulan la producción de una hormona peptídica denominada **hepcidina** que sirve para bloquear la absorción de hierro a través de la mucosa gastrointestinal (12). Ésta hormona es clave para regular la absorción del hierro obtenido por vía oral y evitar así aumentos de hierro en sangre que pueden producir toxicidad. El **hierro sérico**, la  **saturación de transferrina** y la **ferritina sérica** se utilizan en la práctica clínica para definir el “estado del hierro”. El déficit de hierro, por ejemplo:  **saturación de transferrina** < 16%, **ferritina sérica** < 50%, se refieren al estado de hierro en sangre, pero no reflejan el estado del hierro en otros órganos.

#### Homeostasis del hierro en el cerebro:

La homeostasis del hierro en el cerebro depende fundamentalmente de la demanda de energía celular local y su accesibilidad a través de la barrera hematoencefálica (10). Todos estos mecanismos están supeditados a determinantes genéticos, procesos circadianos y, lo más importante, la disponibilidad del hierro.

#### Homeostasis del hierro en el cerebro del SPI:

## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas

El hierro cerebral bajo, a pesar de tener niveles normales de hierro en sangre, es la anomalía neurobiológica mejor establecida del SPI (2, 5, 10). Se encontró que la **ferritina del LCR** era más baja en el SPI que en los controles, y también se correlacionó positivamente con la **ferritina sérica**.

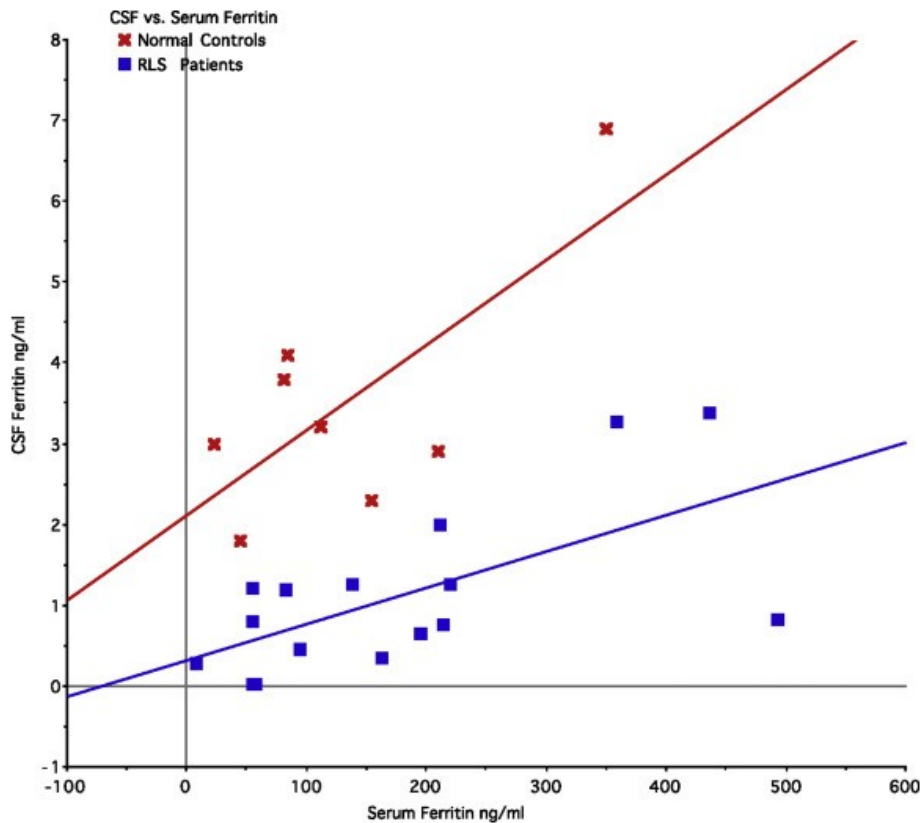


Figura 2. Ferritina sérica y ferritina del LCR en pacientes con SPI y controles Earley C. et al. Neurology (2000). Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome.

En la tabla se puede observar como la ferritina del LCR y la ferritina sérica se correlacionan significativamente, aunque exista una amplia variabilidad individual. En general, el aumento de ferritina en suero indica valores más altos para la ferritina en LCR, pero el rango normal más bajo de ferritina en LCR se corresponde con valores de ferritina en suero  $> 200$  mg/ml (5, 10, 13).

Por lo tanto, para aquellos con factores de riesgo genético para el SPI, la **ferritina sérica** normal ( $> 50$   $\mu\text{g} / \text{l}$ ) tendrá efectos variables sobre la

**ferritina del LCR**, mientras que se espera que los niveles de **ferritina sérica** muy bajos produzcan niveles muy bajos de **ferritina del LCR** y, presumiblemente, hierro cerebral bajo. Esta relación queda evidenciada cuando la **ferritina del LCR** es muy baja con la **ferritina sérica** muy baja como ocurre en la anemia por déficit de hierro.

Se observa que la prevalencia de SPI es mayor en pacientes con anemia por déficit de hierro, llegando a ser del 30% frente al 5-10 % de prevalencia en la población general (5, 14). Esta diferencia deja en evidencia que la deficiencia de hierro por sí sola no produce SPI, si no que el 30% de esta población de mayor riesgo tendrá factores, probablemente genéticos, que los hacen más susceptibles a presentar SPI en situaciones de déficit de hierro, o a la inversa, dos tercios de la población tienen factores genéticos que los protegen del SPI (5, 14).

En un estudio realizado por **Mehmood** en **2014** en una población con SPI y anemia por déficit de hierro se observó que el 76% de los pacientes que fueron tratados con 1000 mg de hierro dextrano endovenoso, mejoraron los síntomas, pero un 34% de pacientes no respondieron a esta terapia (14). En este estudio se observaron diferencias raciales aunque no se observaron diferencias entre hombres y mujeres o por grupos de edad. Si se observó que los niveles de hierro eran más bajos al finalizar el tratamiento entre los pacientes no respondedores en comparación con los respondedores (14).

#### **4.3 Tratamiento con hierro en el SPI:**

Si bien existe un uso documentado de hierro endovenoso para tratar el SPI en el año 1953 por Nordlander, este tratamiento, a pesar de ser exitoso, estuvo olvidado por mucho tiempo. Los conocimientos aportados por estudios más actuales sobre la **ferritina en el LCR** proporcionan una razón de peso que revivió el interés en el uso de esta terapia (5, 10, 13,15). Diversos grupos de trabajo han centrado la investigación de los efectos que puede tener el modificar la **ferritina sérica** para mejorar así la **ferritina del LCR** con el fin de



aumentar la biodisponibilidad de hierro en el cerebro. Se espera así que los síntomas del SPI puedan desaparecer o, al menos, disminuir, mejorando la gravedad del síndrome.

Para evaluar la respuesta y la gravedad del SPI se utiliza la escala **IRLS**, un cuestionario validado de 10 ítems que mide los síntomas subjetivos del SPI (4, 11, 16). El paciente evalúa la severidad de los síntomas de 0 a 4, siendo 0 “ninguno” y 4 “muy severo”.

### Escala IRLS

---

1. Intensidad de las molestias en miembros inferiores y superiores.
  2. Necesidad de movimiento.
  3. Mejoría con el movimiento.
  4. Trastornos del sueño por SPI.
  5. Fatiga y somnolencia diurna debido al SPI.
  6. Valoración global del SPI.
  7. Frecuencia de síntomas
  8. Duración de los síntomas a lo largo de un día habitual.
  9. Impacto de los síntomas sobre las actividades diurnas (familia, tareas domésticas, trabajo, etc.)
  10. Impacto de los síntomas sobre el estado de ánimo.
- 

Mediante la suma de estos apartados se obtiene una puntuación total con un valor que oscila entre 0 y 40. Los sujetos cuya puntuación total es 0 no presentan SPI, entre 1 a 10 sufren un SPI leve, de 11 a 20 presentan un SPI moderado, entre 21 y 30 padecen un SPI intenso y de 31 a 40 un SPI muy intenso. Habitualmente, los ensayos clínicos que prueban la eficacia de medicamentos incluyen pacientes con una puntuación superior a 15.

## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas

El mayor problema de la escala **IRLS** es que su puntuación depende demasiado del recuerdo que tenga el paciente sobre los últimos 7 días, no incluye ninguna evaluación de los síntomas motores y no se ajusta en relación con la actividad física realizada esos días. En estudios clínicos se ha mostrado muy sensible al efecto placebo.

Se considera que existe una mejoría clínicamente significativa cuando la puntuación en la escala **IRLS** disminuye seis o más puntos con respecto a la basal (3, 4, 11, 16).

A continuación, se detallan los estudios encontrados donde se intenta averiguar la eficacia del hierro para tratar o mejorar el SPI. Todos estos estudios han utilizado la escala **IRLS** como punto de partida para valorar la respuesta, aunque algunos han utilizado, también, otras valoraciones.

Estudio	Intervención	Comparador	Ferritina sérica previa	Resultados
<b>Lee et al, 2014</b>	Sulfato ferroso (325 mg 2 veces al día)	Pramipexol (agonista dopaminérgico)	Ferritina 15- 50 mg/dl	No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos, aunque en el grupo del agonista dopaminérgico se registraron mayores efectos adversos y mayor abandono del tratamiento.
<b>Wang et al, 2009</b>	Sulfato ferroso (325 mg 2 veces al día)	Placebo	Ferritina 15-75 mg/l	Se demuestra una mejoría estadísticamente significativa en los síntomas del SPI mediante el uso de terapia de hierro oral.
<b>Vishwakarma et al, 2016</b>	Ropinirol Bupropion	Sulfato ferroso (150 mg de hierro elemental junto con ácido fólico una vez al día)	Ferritina sérica 15-75 ng/ml	Aunque la mejoría máxima se observó en el grupo de ropinirol en comparación con el tratamiento con bupropión y hierro oral, la puntuación IRLS

## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas

				mejoró en los tres grupos a lo largo del tiempo.
<b>Grote et al, 2009</b>	Sacarosa de hierro 200 mg	Placebo	Ferritina menor o igual a 45 mg/ml	Este estudio mostró una falta de superioridad de la sacarosa de hierro a las 11 semanas, pero encontró evidencia de que la sacarosa de hierro redujo los síntomas del SPI tanto en la fase aguda (7 semanas) como durante el seguimiento a largo plazo en pacientes con un grado variable de deficiencia de hierro.
<b>Early et al, 2009</b>	Sacarosa de hierro 500 mg	Placebo	Ferritina no previamente determina. Media de 75,2 mg/ml	Se observaron modificaciones en la ferritina del LCR pero no se pudo demostrar beneficios sobre el SPI.
<b>Cho et al, 2013</b>	250 mg de dextrano de hierro de bajo peso molecular para una dosis total de 1 g.	Dextrano de hierro de alto peso molecular	Ferritina < 300 mg/ml	Mejoría significativa de los síntomas del SPI en la mayoría de los pacientes sin efectos adversos significativos como puede presentar el de alto peso molecular. Este estudio también midió la ferritina del LCR antes y después de la terapia. Aunque se observaron cambios después de la terapia, estos cambios no se relacionaron con mejoras clínicas.
<b>Trenkwalder et al, 2017</b>	FCM 1000 mg única dosis	Placebo	Ferritina < 75 o ferritina entre 75-300 ng/ml con saturación transferrina < 20%	A las 4 semanas no se encontró mejoría significativa de los síntomas,

## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas

				alcanzado esta mejoría a las 12 semanas de tratamiento.
<b>Cho et al, 2016</b>	FCM 1000 mg única dosis	Placebo	Ferritina < 300 mg/l	Mejoría significativa de los síntomas a las 6 semanas de la infusión
<b>Cho et al, 2017</b>	FCM 500 mg única dosis	Placebo	Ferritina < 300 mg/l	No se encontraron efectos positivos con esta dosis.
<b>Hornyack et al, 2012</b>	FCM 500 mg dosis única	Placebo	Ferritina < 45 mg/ml	Se observó que el grupo de pacientes que respondía eran de menor edad, presentaba niveles de ferritina más bajos y tenía menos factores comorbidos.
<b>Allen et al, 2011</b>	- FCM 500 mg día O. - FCM 500 mg día 5.	Placebo	Ferritina < 300 mg/l	Mejoría significativa a partir de las 4 semanas de tratamiento

Se encontraron 3 grupos de estudio que utilizaron hierro por vía oral en forma de sulfato ferroso:

- El grupo de **Lee 2014** (18) comparó los efectos de la terapia oral con hierro y un agonista dopaminérgico como el Pramipexol. La tasa de respuesta en ambos grupos fue moderada y no hubo diferencias en término de eficacia y velocidad de respuesta. Aún así se vió que cierta proporción de pacientes con ferritina normal pero en rango bajo, podría beneficiarse con el uso combinado de ambas terapias.
- El trabajo de **Wang 2009** (19) fue el primer estudio doble ciego controlado con placebo que demuestra mejoría significativa en el grupo tratado con hierro por vía oral según la escala IRSL, aunque la diferencia en la calidad de vida de ambos grupos no fue estadísticamente significativa.
- El estudio de **Vishwakarma 2016** (20) se basó en comparar los efectos del ropirinol, fármaco agonista dopaminérgico aprobado como primera

línea de tratamiento del SPI, aunque con efectos no deseados como el fenómeno de aumento. Bupropion, un antidepresivo que no exagera los síntomas del SPI como sí lo hacen otros antidepresivos y teniendo en cuenta que el SPI puede estar asociado a depresión. Y por último el sulfato ferroso asociado a ácido fólico. Se observó mejoría en los tres grupos, aunque más significativa en el grupo de ropirinol. Pero debido a los efectos adversos y el fenómeno de aumento de este fármaco, existe mayor porcentaje de abandono de tratamiento por lo que, el sulfato ferroso seguía siendo efectivo como tratamiento a largo plazo.

Se han encontrado 2 trabajos que utilizaron hierro endovenoso de liberación rápida. Se observó que la sacarosa de hierro a dosis utilizadas como por el equipo de **Grote 2009** (21), presenta mejoría de los síntomas a las 7 semanas de tratamiento sobretodo en los pacientes que presentaban déficit de hierro. Otro estudio realizado por **Early 2009** (22), utilizó dosis superiores sin evidenciar cambios en la sintomatología del SPI, probablemente porque la ferritina sérica no fue tomada en cuenta. Estos grupos utilizaron mediciones de la ferritina del LCR, se observaron modificaciones, pero no se ha podido demostrar su correlación clínica.

Por último, existen diversos trabajos que utilizaron formulaciones de hierro endovenoso de liberación lenta. En forma de Dextrano de bajo peso molecular en el estudio de **Cho 2013** (15) mostrando mejoría en la escala de IRLS sin cambios importantes en la calidad de vida de los pacientes. Otros 5 estudios utilizaron ferroxicarbomaltosa (FCM), los equipos de **Trenkwalder 2017** (23), **Cho 2016** (24) y **Allen 2011**(25), lo hicieron a dosis de 1000 mg y los equipos de **Hornyack 2012** (26), y **Cho 2017** (17), utilizaron la mitad de la dosis. Se observaron resultados positivos a partir de las 6 semanas de tratamiento con las dosis superiores. No se encontraron diferencias entre administrar dosis única de 1000 mg o en 2 dosis como lo hizo el equipo de **Allen 2011**. Entre los grupos que utilizaron dosis de 500 mg existen resultados contrarios, por un lado, el equipo de **Cho 2017** no encontró beneficios al usar la mitad de la dosis y el equipo de **Hornyack 2012** si refiere resultados positivos. Se debe tener en cuenta que en el segundo grupo no se retiró la medicación previa que recibían

para el SPI y que la población respondedora fue más joven y con menos factores comorbidos.

## 5. Discusión

Varios estudios han demostrado que una ferritina más baja se asocia con una mayor gravedad del SPI e incluso el déficit de hierro hasta el punto de la anemia se asocia con un aumento de seis veces en la prevalencia de SPI (5, 14). Por esto, en los últimos años el centro de las investigaciones se basa en tratar de modificar la concentración de hierro cerebral a través de la terapia con hierro, ya sea oral o endovenosa y, por lo tanto, corregir una posible causa del SPI. A diferencia de la única terapéutica aprobada hasta el momento para el SPI, los fármacos agonistas de dopamina, que tratan los síntomas y no la causa del síndrome.

Analizando los resultados de los estudios presentados anteriormente se puede interpretar que el hierro es más efectivo que el placebo en todos los casos para disminuir los síntomas del SPI basándonos en la puntuación de la escala IRLS. La mejoría promedio en la puntuación ha sido de 3.78 puntos, que está por encima del cambio mínimo clínicamente importante propuesto por Allen que es de 2,9 a 3,2 puntos (33).

Sin embargo, los datos disponibles indican que el hierro podría ser superior al placebo para mejorar algunas, pero no todas, las medidas de calidad de vida relacionadas con el SPI y son contradictorias con respecto a si el hierro es superior a placebo para mejorar la somnolencia diurna en los participantes con SPI. En los estudios incluidos la calidad subjetiva y objetiva del sueño no mejoró más con el hierro que con placebo.

Aunque las guías de práctica actuales recomiendan reemplazar el hierro en los pacientes con SPI cuando los niveles de ferritina sérica son  $< 75$  mg/l (9, 10), la mayoría de los estudios incluidos, (Early 2009, Cho 2013, Trenkwalder 2017, Cho 2016, Cho 2017, Allen 2011), no se limitaron a los participantes con

## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas

valores de ferritina sérica en este rango. Se necesitan datos adicionales para determinar la función de la carencia de hierro inicial en la selección de los pacientes para tratamiento del SPI con hierro.

Un estudio incluido comparó el hierro con un tratamiento activo establecido (Lee 2014), el agonista de dopamina pramipexol, en lugar de placebo. Este estudio no encontró diferencias entre el hierro y el pramipexol en la reducción de la gravedad del SPI. Esto apoya de manera indirecta un efecto clínico beneficioso del hierro para el tratamiento del SPI, ya que se conoce que los agonistas de la dopamina reducen de manera significativa la gravedad del SPI en comparación con placebo (18).

En cuanto se analizan los subgrupos según la vía de administración de hierro, se encuentra una amplia variabilidad tanto por el número de participantes y por el tiempo en el que se evalúan los resultados como se muestra a continuación:

	Número de participantes	Mediciones de resultados
<b>Lee et al, 2014</b>	30	2,4,8 y 12 semanas
<b>Wang et al, 2009</b>	18	12 semanas
<b>Vishwakarma et al, 2016</b>	60	6 semanas
<b>Grote et al, 2009</b>	60	3, 7y 11 semanas; 5, 8 y 12 meses
<b>Early et al, 2009</b>	21	2 semanas
<b>Cho et al, 2013</b>	25	1 y 6 semanas, 22 meses
<b>Trenkwalder et al, 2017</b>	110	1, 4, 8, 12 semanas
<b>Cho et al, 2016</b>	64	4, 6 y 30 semanas,
<b>Cho et al, 2017</b>		

## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas

	32	30 semanas
<b>Hornyack et al, 2012</b>	20	2 semanas
<b>Allen et al, 2011</b>	46	14 y 18 semanas

Estas diferencias hacen que no se puedan obtener conclusiones objetivas sobre subgrupos, ya que las mismas pueden estar sobre o subestimadas tanto por el número de participantes como por el tiempo transcurrido.

Los efectos adversos no fueron más frecuentes con el tratamiento con hierro que con placebo, pero pueden ser menos frecuentes con el hierro que con un agonista de dopamina, como se ha informado en el estudio de Lee 2014.

El número total de participantes incluidos en los estudios que se presentan en esta revisión es relativamente bajo, 345, y la mayoría de los estudios tuvieron 30 participantes o menos. Por lo que puede no ser estadísticamente significativo.

En el estudio de Hornyack 2012, se incluyeron participantes que continuaron tomando medicamentos a diferencia de los demás estudios, por lo que no se puede saber si los datos positivos fueron propios de la terapia con hierro o la sumatorio de los diversos medicamentos.

Se ha encontrado conflictos de intereses en varios de los estudios que estaban patrocinados por la industria farmacéutica (Grote 2009, Allen 2011, Cho 2016 y Trenkwalder 2017).

A vista de estos resultados se necesitan estudios más grandes y bien diseñados para permitir medir el efecto beneficioso del tratamiento con hierro, comprender el efecto del hierro sobre los resultados secundarios y las implicancias que el padecer este síndrome puede tener para la población y evaluar la función de las diferencias entre los grupos (p.ej. estado del hierro previo).



## 6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

La intervención a través del tratamiento con suplementación con hierro en el SPI constituye una importante fuente de investigación. Dado que la suplementación con hierro por vía oral es accesible y fácil de implementar desde la atención primaria, se cree conveniente realizar una propuesta de intervención en esta población a través de la consulta médica en los diferentes centros de salud.

### Propuesta de intervención

#### 1) Selección de la población:

- a. Se seleccionarán niños y adultos que cumplan los criterios diagnósticos de SPI y se excluirán pacientes con anemia ferropénica, insuficiencia renal, diabetes, embarazo o pacientes que están recibiendo medicamentos.
- b. Se realizará valoración de gravedad a través de la escala IRLS y se registrarán los hábitos de sueño y de actividad física.
- c. Se realizará analítica sanguínea y se registrará: ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y hierro.

2) Intervención: se hará suplementación oral con sulfato ferroso como primera línea de tratamiento, siempre y cuando no exista contraindicación para el hierro oral y/o condiciones que bloquean su absorción y cuando no se necesite una respuesta rápida para corregir el déficit de hierro. Se comenzará si la **saturación de transferrina** es menor a **45%** y la **ferritina sérica** es:

- menor a **75 mg/l** en adultos

## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas

- menor a **50 mg/l** en niños

Recibirán en ambos casos sulfato ferroso a dosis de 325 mg/día en adultos y 3 mg/kg/día en niños acompañados por 100 mg de Vitamina C durante 12 semanas.

3) Seguimiento: se realizará contacto telefónico semanal durante 12 semanas siguiendo la valoración de la escala IRLS. Al finalizar las 12 semanas se repetirá analítica como al inicio para valorar el perfil férrico.

4) Análisis de datos: se registrarán los cambios de puntuación en la escala IRLS.

Si la respuesta es satisfactoria se podrá frenar el tratamiento y recomenzarlo si es necesario en casos en que reaparezca la sintomatología o el perfil férrico en sangre decrece.

En caso de falta de respuesta se considerará otro tratamiento para el SPI, la suplementación con hierro endovenoso y/o la derivación a especialista en Neurología.

5) Conclusiones.

Consideraciones éticas: en casos moderados o severos de SPI, cuando la ferritina sérica sea mayor o igual 100 mg/l, cuando exista intolerancia o fallas para la absorción del hierro oral, o cuando exista necesidad de respuesta rápida al tratamiento, se planteará la terapia con hierro endovenoso o se brindará la posibilidad de otros tratamientos como fármacos dopaminérgicos.

Como se ha explicado, con estas cifras de ferritina, la absorción oral de hierro se encuentra bloqueada por la hepcidina, por lo que ya se sabe que la terapia con hierro oral será ineficaz.

## 7. Conclusiones

El síndrome de piernas inquietas es uno de los trastornos del movimiento más comunes caracterizados por la necesidad, frecuentemente incómoda, de mover las piernas cuando se está en reposo. Presenta un ritmo circadiano característico por lo que suele afectar el sueño pudiendo alterar la calidad de vida de los pacientes que lo presentan.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos y en su fisiopatología existe un déficit de hierro cerebral y factores de predisposición genética. Si bien los fármacos agonistas de dopamina siguen siendo la primera línea de tratamiento, en el 50% de los pacientes pueden provocar un aumento de la sintomatología.

La terapia con hierro puede mejorar la gravedad de los síntomas y no presenta mayor riesgo de efectos secundarios cuando se la compara con placebo.

La terapia con hierro presenta pocas diferencias con el pramipexol, fármaco dopaminérgico ya aprobado para la terapia del síndrome.

No existen datos estadísticamente relevantes sobre si la terapia con hierro mejora la calidad de vida en comparación con el placebo. El efecto en los resultados secundarios, como son la calidad de vida, la calidad del sueño, el momento y la fórmula de administración, y las características del paciente que predicen la respuesta no se han podido precisar por lo que se requieren estudios adicionales.

## 8. Bibliografía

- 1- NagandaK, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. Postgraduate Medical Journal. 2013; 89:402-410.

## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas

- 2- Poza Aldea JJ, Sansa Fayos S, Pujol Sabaté et al, Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española del Sueño. Síndrome de piernas inquietas (2013).
- 3- Pradeep C, Bollu MD., Mahesh Takkar. Restless Legs Syndrome. *Sleep Med.* 2018 Jul-Aug; 115(4): 380–387.
- 4- Allen R et al. Restless legs syndrome/ Willis- Ekbon disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria- history, rationale, description and significance. *Sleep Med.* 2014 May; 15: 860-873.
- 5- Connor JR, Patton SM, Oexle K, Allen RP. Iron and restless legs syndrome: treatment, genetics and pathophysiology. *Sleep Med.* 2016; 31:61-70.
- 6- Khan, F.H., Ahlberg, C.D., Chow, C.A. et al. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. *Journal of Neurology.* 2017; 264: 1634.
- 7- Ferré S, Early C, Gulyani S, García- Borreguero D. In search of alternatives to dopaminergic ligands for the treatment of restless legs syndrome: iron, glutamate, and adenosine. *Sleep Med.* 2017; 31: 86-92.
- 8- García Borreguero D, Cano I, Pumarega R. Management of treatment failure in restless legs syndrome (Willis- Ekbon disease). *Sleep Med.* 2018 Oct; 41: 50-60.
- 9- Wijamane S, Jankovic J. S Restless legs syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Sleep Med.* 2015 6: 678- 690.
- 10- Allen R et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbon disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med.* 2018; (41): 27-44.
- 11- Högl B, García- Borreguero D, Trenkwalder C et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2011; 12 (4): 351-60.
- 12- Forellat-Barrios M, Fernández- Delgado N, Hernández- Ramírez P. Regulación de la hepcidina y homeostasia del hierro: avances y perspectivas. *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2012; 28: 4.
- 13- Earley C, Connor C, Beard J, et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*, 54 (2000), pp. 1698-1700
- 14- Mehmood T, Auerbach M, Early C, Allen R. Response to intravenous iron in patients with iron deficiency anemia (IDA) and restless leg syndrome (Willis–Ekbon disease). *Sleep Med.* 2014; 15 (12): 1473- 1476.
- 15- Won Cho Y, Allen R, Early C. Lower molecular weight intravenous iron dextran for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2013; 14 (3): 274- 277.
- 16- García- Borreguero D, Silber J, Winkelmann W et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbon disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.* 2016; 21:1-11.
- 17- Cho YW, Allen RP, Earley CJ. Efficacy of ferric carboxymaltose (FCM) 500 mg dose for the treatment of Restless Legs Syndrome. *Sleep Med.* 2018; 42, 7-1
- 18- Lee CS, Lee SD, Kang SH, Park HY, Yoon IY. Comparison of the efficacies of oral iron and pramipexole for the treatment of restless legs syndrome patients with low serum ferritin. *European journal of neurology.* 2014; 21(2): 260-266.
- 19- Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med.* 2009;10(9): 973-975
- 20- Vishwakarma K, Kalra J, Gupta R, Sharma M, Sharma T. A double-blind, randomized, controlled trial to compare the efficacy and tolerability of fixed doses of ropinirole, bupropion, and iron in

## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas

- treatment of restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Ann Indian Acad Neurol.* 2016; 19 (4): 472- 477.
- 21- Grote L, Leissner L, Hedner J, Ulfberg J. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Movement Disorders.* 2009; 24 (10): 1445- 1452.
  - 22- Earley C, Horsha A, Mohamed A et al. A randomized, double-blid, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in restless legs syndrome . 2009; *Sleep Medicine* 10: 206–211
  - 23- Trenkwalder C, Winkelmann J, Oertel W, Virgin G, Roubert B, Mezzacasa A. Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: a randomized trial. *Movement Disorders.* 2017; 32 (10): 1478-1482.
  - 24- Cho Y, Allen R, Early C. Clinical efficacy of ferric carboxymaltose treatment in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2016; 25: 16-23.
  - 25- Allen R, Adler C, Du Wei, Butcher A et al. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: A multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med.* 2011; 12: 906-913.
  
  - 26- Hornyak M, Scholz H, Kiemen A, Kassubek J. Investigating the response to intravenous iron in restless legs syndrme: an observational study. *Sleep Med.* 2012; 13(6): 732-735.
  
  - 27- Vishwakarma K, Kalra J, Gupta R, Sharma M, Sharma T. A double-blind, randomized, controlled trial to compare the efficacy and tolerability of fixed doses of ropinirole, bupropion, and iron in treatment of restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Ann Indian Acad Neurology.*2016;19(4): 472-477.
  
  - 28- Kuchukhidze G, Toidze I, Khatiashvili I, Maisuradze L, Frauscher B, Kasradze S, Högl B. Prevalence of restless legs syndrome in a Georgian primary healthcare setting: a pilot study. *European neurology.* 2012; 68(3): 177-180.
  - 29- Yazar H, Yazar T et al. Serum C-reactive protein/albumin ratio and restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2019; 58: 61-65.
  - 30- Kalra J, Vishwakarma K, Sharma T, Dhasmana DC, Gupta R. *Indian journal of physiology and pharmacology.*, 2013; 57(5 SUPPL. 1), 146
  - 31- Hogl B, García- Borreguero D, Trenkwalder C et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2011; 12 (4): 351-360.
  - 32- Wali S, Shukr A, Boudal A, Alsaiani A, Krayem A. The effect of vitamin D supplements on the severity of restless legs syndrome. *Sleep and breathing,* 2015, 19(2), 579-583.
  - 33- Allen R. Minimal clinically significant change for the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale in clinical trials is a score of 3. *Sleep Med.* 2013; 14 (11): 1129.
  - 34-

## Relación entre hierro y síndrome de piernas inquietas